

¹Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu²Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Wpływ polimorfizmu I/D genu *ACE* na zmianę stężenia fibrynogenu po leczeniu ACEI oraz jego związek z masą ciała i gospodarką lipidową u chorych na nadciśnienie tętnicze

Influence of ACE gene I/D polymorphism on change in fibrinogen level after treatment with ACEI and its relationship with body mass and lipid profile in patients with arterial hypertension

Summary

Background Obesity and dyslipidaemia are connected with high cardiovascular risk. The similar disadvantageous dependence can be observed in patients with elevated serum level of procoagulant factors as fibrinogen. DD genotype of insertion/deletion (I/D) polymorphism of ACE gene is also known for similar properties. The aim of the study was to find the relationship between obesity and dyslipidaemia and serum fibrinogen level and also to assess polymorphism of ACE gene influence on fibrinogen level in patients with essential hypertension and fibrinogen level changes after treatment with ACEI.

Material and methods The study included 64 patients with essential hypertension (41 male and 23 female). The mean age of study group was 40.48 ± 16.39 years. Before treatment the blood samples for laboratory investigation and genetic analysis (polymerase chain reaction) were taken. Then patients received perindopril in dose 4 mg/d once a day. After 4 weeks patients with poor blood pressure control received doubled dose of perindopril. After 8 weeks of treatment with ACE inhibitor further blood samples for laboratory investigation were taken.

Results The ACE genotype distribution was: II — $n = 17$ (27%), ID — $n = 29$ (45%), DD — $n = 18$ (28%). The positive correlations between serum fibrinogen level and BMI ($r = 0.256$, $p = 0.04$), total cholesterol ($r = 0.414$, $p = 0.0007$) and LDL ($r = 0.410$, $p = 0.0008$) were observed. The significant reduction of serum fibrinogen level for whole group was observed ($p = 0.003$): the biggest in DD subgroup ($p = 0.028$), then in ID subgroup ($p = 0.066$) and the smallest in II subgroup ($p = 0.286$).

Conclusions There is dependence between serum fibrinogen level and BMI, total cholesterol and LDL in overweight patient with essential hypertension. Serum fibrinogen level in untreated patients is not depended on ACE gene polymorphism. Serum fibrinogen level reduction after treatment with ACEI is connected with allele D presence.

key words: fibrinogen, hypertension, insertion/deletion polymorphism of ACE gene

Arterial Hypertension 2012, vol. 16, no 3, pages 141–149.

Adres do korespondencji: dr n. med. Karolina Niklas
Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej
ul. Przybyszewskiego 39, 60–356 Poznań
tel.: (61) 854–72–10, faks: (61) 854–72–12



Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Otyłość i zaburzenia gospodarki lipidowej, zwłaszcza nieprawidłowy stosunek między frakcjami HDL i LDL, są związane z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Są one szczególnie istotne z tego względu, że należą do głównych czyn-

ników ryzyka podlegających modyfikacji [1]. Wymienione stany kliniczne często wiążą się z nadciśnieniem tętniczym, tworząc razem składowe zespoły metabolicznego, który nieleczone prowadzi do przedwczesnego rozwoju miażdżycy. W piśmiennictwie spotkać można także doniesienia o nieprawidłowościach w układzie krzepnięcia, jakie mają miejsce u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Zmiany te mają prowadzić do nadkrzepliwości na drodze zaburzeń w układzie fibrynolitycznym, a także pozostałych składowych układu hemostazy, jak wzrost stężenia fibrynogenu [2]. Podwyższone stężenie fibrynogenu jest obecnie zaliczane do grupy nowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, obok m.in. podwyższonego stężenia białka C-reaktywnego, homocysteiny czy kwasu moczowego [3]. Warto zatem zwrócić uwagę na to, czy i jakie interakcje można znaleźć między klasycznymi i nowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Szerokie zainteresowanie wzbudzają badania związane z poszukiwaniem genów mogących mieć wpływ na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowego. Jednymi z bardziej interesujących genów w aspekcie zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i pozostałych czynników ryzyka są geny z zakresu układu renina–angiotensyna–aldosteron (układu RAA), a wśród nich gen konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Jego polimorfizm I/D polega na insercji — I (obecności) lub delekcji — D (braku) 287 par zasad repetytywnej sekwencji Alu w intronie 16 [4, 5]. Możliwe są więc 3 genotypy: II, ID i DD. Stwierdzono, że obecność allelu D jest przyczyną wzrostu ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca z zawałem włącznie [6, 7]. Ponadto uważa się, że homozygoty DD są predysponowane do częstszego występowania powikłań nadciśnienia tętniczego, kardiomiopatii niedokrwiennej oraz idiopatycznej w porównaniu z grupą kontrolną [8, 9]. Pojawiły się także doniesienia o związku genotypu DD z większą grubością kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej oraz częstszą restenozą po wykonanej angioplastyce tętnic wieńcowych [10, 11].

Interesujące wydaje się pytanie, czy podwyższone stężenie fibrynogenu pozostaje w związku z polimorfizmem I/D genu *ACE* oraz czy i w jaki sposób wpływa na nie leczenie inhibitorem ACE?

Cel pracy

Celem niniejszej pracy było poszukiwanie zależności między nadwagą i zaburzeniami gospodarki lipidowej a osoczym stężeniem fibrynogenu oraz sprawdzenie wpływu polimorfizmu genu *ACE* na

osocze stężenie fibrynogenu u chorych na nadciśnienie tętnicze oraz jego zmiany po leczeniu inhibitorem ACE.

Material i metody

Badaniami objęto 64 osoby, 41 mężczyzn i 23 kobiety, z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego pierwotnym łagodnym lub umiarkowanym (wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 r. [12]), do tej pory nieleczonych lub leczonych jednym lekiem hipotensyjnym, w wieku 18–70 lat. Średni wiek chorych wynosił $40,48 \pm 16,39$ roku. Wszyscy pacjenci przed przystąpieniem do udziału w badaniach zostali poinformowani o ich przebiegu i wyrazili na nie pisemną zgodę.

Plan badania przed rozpoczęciem został przedstawiony niezależnej Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu i przez nią zatwierdzony.

Badanie trwało 8–10 tygodni. W pierwszym okresie tzw. *wash-out* pacjenci pozostawali bez leków hipotensyjnych (okres ten nie dotyczył chorych, którzy nie byli do tej pory leczeni). W drugim okresie, trwającym 4 tygodnie, pacjenci otrzymywali perindopril w dawce 4 mg/dobę. Trzeci okres badania to kolejne 4 tygodnie, w czasie których pacjenci z niezadowolającą kontrolą ciśnienia tętniczego otrzymywali zwiększoną dawkę perindoprilu (8 mg/d.); pozostali przyjmowali lek jak poprzednio. Podczas wizyty rozpoczynającej właściwe badanie od pacjentów zbierano szczegółowy wywiad, przeprowadzano badanie przedmiotowe, dokonywano pomiaru masy ciała, wzrostu oraz ciśnienia tętniczego. Na podstawie zmierzonej masy ciała i wzrostu wyliczono wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*). Pobierano także próbkę krwi (na czczo) do oznaczenia gospodarki lipidowej, stężenia fibrynogenu oraz do badań genetycznych. Następnie włączano perindopril. Na wizycie kończącej badanie, po 8 tygodniach leczenia, ponownie oznaczano stężenie fibrynogenu. Dodać należy, że dane po leczeniu dotyczą 27 osób, gdyż tylko od tylu chorych uzyskano krew do ponownych oznaczeń. Badania biochemiczne wykonano w centralnym laboratorium SPSK I w Poznaniu, przy użyciu analizatora Konelab 30i. Fibrynogen oznaczano na analizatorze Behring Coagulation Tinar. Badania genetyczne wykonano w Pracowni Farmakogenetyki Zakładu Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Krew do badania polimorfizmu genu *ACE* pobierano do próbki z EDTA (kwas etylenodiami-

no-tetraoctowy). DNA izolowano z 450 μ l krwi obwodowej przy użyciu detergentowej metody nieorganicznej, nieenzymatycznej [13]. W celu określenia genotypu ACE przeprowadzano łańcuchową reakcję polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) z użyciem dwóch starterów, które łączą się z odcinkami DNA otaczającymi insert w obrębie 16 intronu. Otrzymane produkty PCR rozdzielano elektroforetycznie w 2-procentowym żelu agarozowym (elektroforeza przy napięciu 80V przez 60 min) i identyfikowano, stosując barwienie bromkiem etydy. Wizualizacji dokonywano w świetle UV przy długości fali λ 254 nm. Każdą próbkę zawierającą genotyp DD analizowano dwukrotnie [14].

W analizie statystycznej zastosowano metody parametryczne dla obserwowanych wartości ciśnień i badań pracownianych, gdyż nie wykazywały one odchylenia od rozkładu normalnego. Dane przedstawiono jako średnią arytmetyczną wraz z pojedynczym odchyleniem standardowym. Istotność różnic szacowano za pomocą analizy wariancji, testu *t*-Studenta i testu Chi-kwadrat. Siłę zależności między zmiennymi wyrażano za pomocą współczynnika korelacji liniowej *r* Pearsona.

Jako kryterium istotności statystycznej przyjęto wartości $p < 0,05$.

W obliczeniach wykorzystano pakiet programów statystycznych CSS Statistica v. 6.0.

Wyniki

Badanie ukończyło 64 pacjentów. Po uwzględnieniu polimorfizmu insercyjno/delecyjnego genu ACE chorych podzielono na 3 grupy: II ($n = 17$), ID ($n = 29$) oraz DD ($n = 18$). Charakterystykę kliniczną badanej populacji zaprezentowano w tabeli I. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi genotypami.

Średnie wartości cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, HDL i triglicerydów (TG) zebrano w tabeli II. Parametry te nie różnią się istotnie statystycznie między genotypami.

Średnie wartości stężenia fibrynogenu przed leczeniem i po leczeniu ACE przedstawiono w tabeli III. Wartości wyjściowe nie różniły się w sposób istotny statystycznie między poszczególnymi genotypami. Zaobserwowano istotną statystycznie dodatnią

Tabela I. Kliniczna charakterystyka grupy badanej

Table I. Clinical characteristic of study group

	Cała grupa ($n = 64$)	II ($n = 17$)	ID ($n = 29$)	DD ($n = 18$)
Wiek (lata)	40,48 \pm 16,39	40,59 \pm 16,33	38,55 \pm 15,61	43,50 \pm 18,08
Czas trwania nadciśnienia (lata)	3,18 \pm 3,50	3,57 \pm 3,65	3,02 \pm 4,09	3,05 \pm 2,28
Kobiety/Mężczyźni	23/41	6/11	10/19	7/11
BMI [kg/m ²]	27,42 \pm 4,12	27,59 \pm 3,66	28,15 \pm 4,77	26,10 \pm 3,17
Palacze papierosów (tak/nie)	17/47	2/15	8/21	7/11
Wywiad rodzinny w kierunku NT (dodatni/ujemny)	52/12	14/3	21/8	17/1
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	152,76 \pm 9,40	151,47 \pm 7,91	152,78 \pm 10,78	153,94 \pm 8,60
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	93,01 \pm 8,65	91,41 \pm 5,18	93,95 \pm 10,86	93,00 \pm 7,35

Tabela II. Średnie wartości parametrów gospodarki lipidowej

Table II. Mean value of lipid profile parameters

	Cała grupa ($n = 64$)	II ($n = 17$)	ID ($n = 29$)	DD ($n = 18$)
Cholesterol [mmol/l]	5,81 \pm 1,43	5,63 \pm 1,32	5,93 \pm 1,37	5,81 \pm 1,68
LDL [mmol/l]	3,58 \pm 1,23	3,56 \pm 1,11	3,58 \pm 1,16	3,59 \pm 1,48
HDL [mmol/l]	1,56 \pm 0,40	1,47 \pm 0,41	1,59 \pm 0,45	1,60 \pm 0,29
TG [mmol/l]	1,49 \pm 1,01	1,32 \pm 0,82	1,67 \pm 1,11	1,36 \pm 1,01
%HDL (%)	28,39 \pm 9,04	26,95 \pm 8,12	28,40 \pm 9,30	29,74 \pm 9,73

korelację między osoczymym stężeniem fibrynogenu a BMI ($r = 0,256$, $p = 0,04$) (ryc. 1), wartościami cholesterolu całkowitego ($r = 0,414$, $p = 0,0007$) (ryc. 2) i LDL ($r = 0,410$, $p = 0,0008$) (ryc. 3). Po leczeniu zaobserwowano istotną redukcję stężenia fibrynogenu w całej grupie ($p = 0,003$) największą w podgrupie DD ($p = 0,028$), następnie ID ($p = 0,066$), zaś najmniejszą w podgrupie II ($p = 0,286$) (ryc. 4).

Dyskusja

Nadwaga i otyłość stanowią coraz większy problem zdrowotny zarówno w Polsce, jak i na świecie. Najczęściej towarzyszą im zaburzenia gospodarki li-

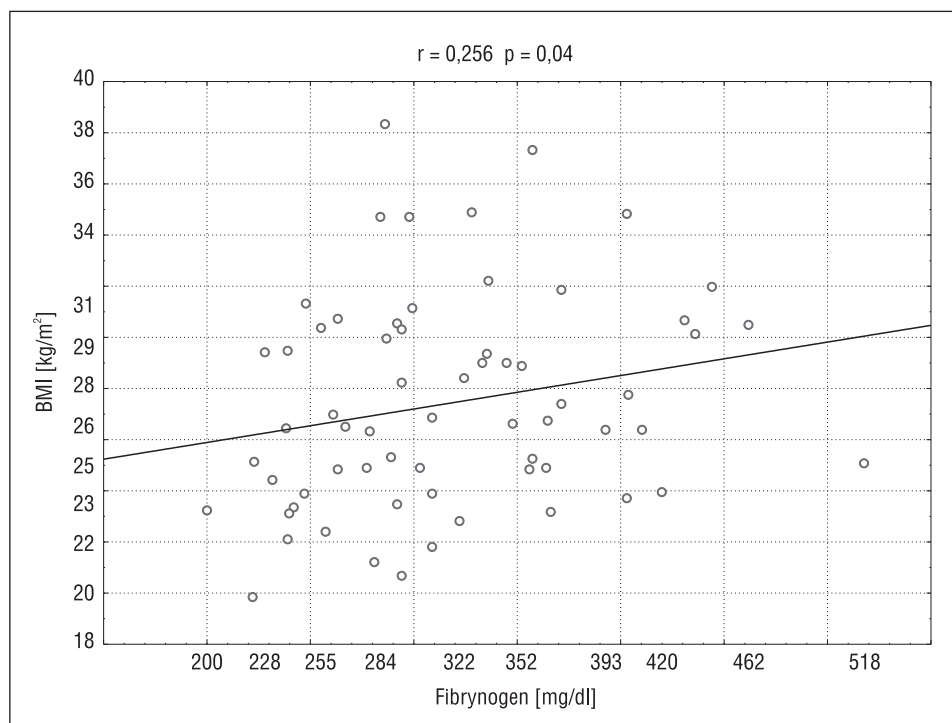
pidowej, które wraz z nadciśnieniem tętniczym czy cukrzycą wchodzi w skład zespołu metabolicznego. Warto podkreślić, że każda ze składowych zespołu metabolicznego jest czynnikiem zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego, a konsekwencją nieleczzonego zespołu metabolicznego jest przedwczesna miażdżyca. Kolejnym, coraz częściej poruszanym w licznych pracach zagadnieniem, jest związek nadciśnienia tętniczego z zaburzeniami hemostazy predysponującymi do nadkrzepliwości. Bardzo istotnymi dla patogenezy chorób układu sercowo-naczyniowego składnikami układu fibrynolitycznego są tkankowy aktywator plazminogenu (tPA) oraz inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1). W przebiegu nadciśnienia tętniczego istotnie wzrasta

Tabela III. Średnie wartości fibrynogenu przed leczeniem i po leczeniu inhibitorem ACE

Table III. Mean values of fibrinogen levels before and after treatment with ACEI

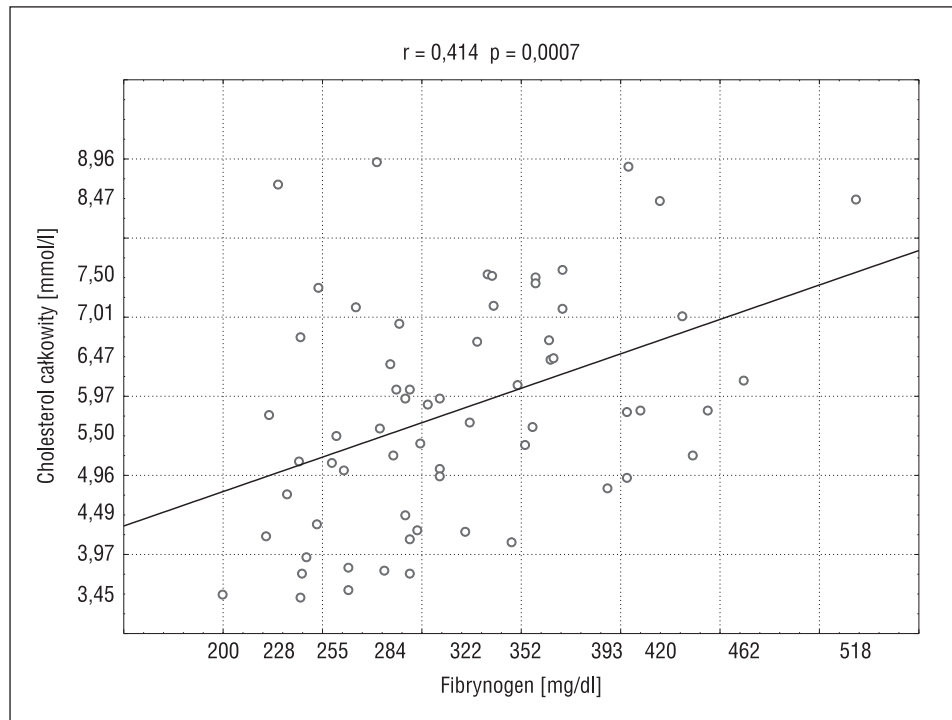
	Cała grupa (n = 64)	II (n = 17)	ID (n = 29)	DD (n = 18)
Fibrynogen przed leczeniem [mg/dl]	317,09 ± 67,95 ^a	314,41 ± 74,51	324,17 ± 66,65	308,22 ± 66,30 ^b
	Cała grupa (n = 27)	II (n = 11)	ID (n = 9)	DD (n = 7)
Fibrynogen po leczeniu [mg/dl]	290,63 ± 68,27 ^a	298,55 ± 67,74	298,89 ± 78,40	267,57 ± 59,33 ^b

^a $p = 0,003$; ^b $p = 0,028$

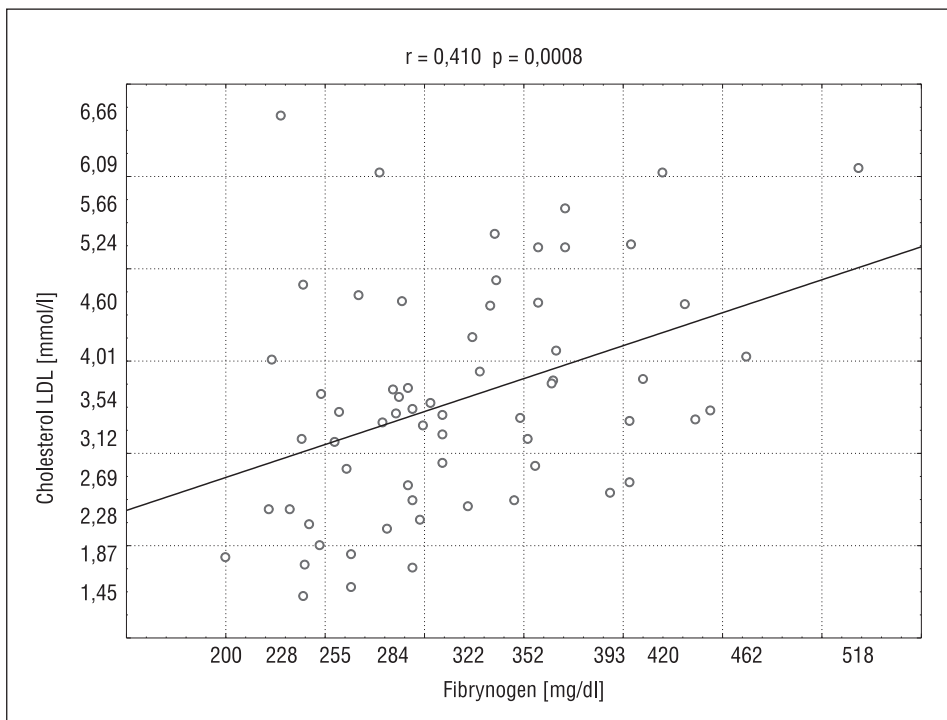


Rycina 1. Korelacja między BMI a stężeniem fibrynogenu u chorych na nadciśnienie tętnicze

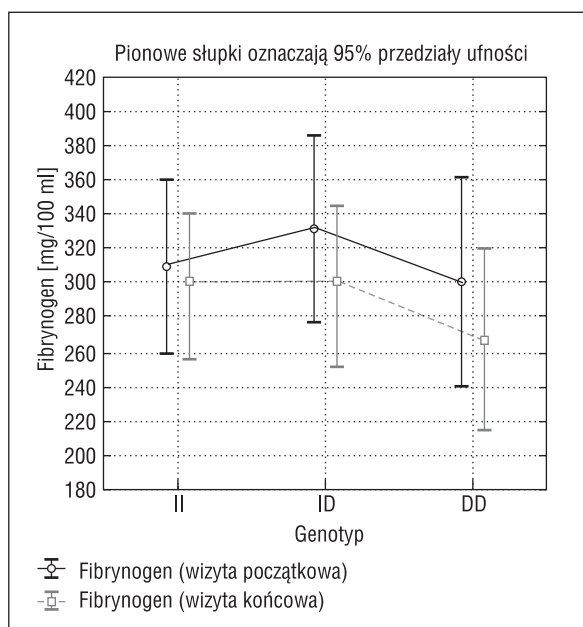
Figure 1. Correlation between BMI and fibrinogen level in patients with arterial hypertension



Rycina 2. Korelacja między cholesterolem całkowitym a stężeniem fibrynogenu u chorych na nadciśnienie tętnicze
Figure 2. Correlation between total cholesterol and fibrinogen level in patients with arterial hypertension



Rycina 3. Korelacja między LDL a stężeniem fibrynogenu u chorych na nadciśnienie tętnicze
Figure 3. Correlation between LDL and fibrinogen level in patients with arterial hypertension



Rycina 4. Redukcja stężenia fibrynogenu dla poszczególnych genotypów po 8 tygodniach leczenia perindoprilem

Figure 4. Reduction of fibrinogen level after treatment with perindopril according to particular genotypes

aktywność PAI-1 [2]. Obserwuje się także spadek aktywności tPA [2]. Prowadzi to do upośledzenia fibrynolizy. Stan ten jest uznawany za wykładnik dysfunkcji śródbłonna. Poza tym uważa się, że tego typu zaburzenia mogą być wynikiem pewnych nieprawidłowości metabolicznych, jak upośledzona tolerancja glukozy, insulinooporność czy hipertriglicerydemia [2]. Inną składową układu hemostatycznego, uznawaną za czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, jest fibrynogen. Jego podwyższone stężenie stwierdza się w przebiegu nadciśnienia tętniczego, wiąże się ono z obecnością i ciężkością powikłań nadciśnienia tętniczego, w tym z częstszym występowaniem incydentów wieńcowych czy mózgowych [15–17]. W związku z powyższymi danymi istotna staje się kwestia, czy istnieje związek między masą ciała i dyslipidemią a parametrami dotyczącymi układu krzepnięcia u chorych z nadciśnieniem oraz czy leczenie hipotensyjne powoduje korzystne zmiany w układzie hemostatycznym.

Wyniki badań własnych wskazują, że istnienie dodatnia korelacja między BMI i stężeniem fibrynogenu. Spostrzeżenie autorów niniejszej pracy potwierdzają także inne publikacje. Franz i wsp., prowadząc badania wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym i nadwagą oraz bez nadwagi, jak również porównując ich ze zdrową grupą kontrolną bez nadwagi zauważyli, że BMI koreluje dodatnio ze stężeniem fibrynogenu, ale także czynnika VIII i PAI-1 [18]. Podobnie wyższe stężenie fibrynogenu u oty-

łych pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną obserwowali Sola i wsp. [19]. Zjawisko to autorzy wiążą z wyższą insulinoopornością u tych pacjentów, gdyż redukcja masy ciała w żaden sposób nie wpłynęła na zaburzenia reologiczne obserwowane wcześniej. Stężenie fibrynogenu nie zmieniało się istotnie nawet u pacjentów, u których zastosowano przez miesiąc bardzo niskokaloryczną dietę 458 kcal/dobę [20]. Niektórzy autorzy sugerują, że wpływ na korelację między BMI i fibrynogenem ma również płeć i wskazują na silniejszy związek tych parametrów u kobiet [21]. Pamiętać należy, że fibrynogen to nie tylko jeden z parametrów układu krzepnięcia, ale także białko ostrej fazy. Stąd też opisy pozytywnej korelacji między stężeniem fibrynogenu i białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [22]. Jovicic i wsp. uznali fibrynogen, obok BMI czy surowiczego amyloidu A (SAA, *serum amyloid A*), za jeden z głównych prognostyków stężenia CRP [23]. Natomiast Vallianou i wsp., oceniając wykładniki stanu zapalnego u pacjentów z zespołem metabolicznym, zauważyli, że CRP, haptoglobina i OB wzrastają wraz z liczbą składowych zespołu metabolicznego. Dla ferrytyny i fibrynogenu nie zaobserwowano takiej zależności — ich stężenia były podwyższone u chorych z zespołem metabolicznym, lecz nie korelowały z ilością jego składowych [24].

Istotną kwestią są również zaburzenia gospodarki lipidowej, które bardzo często towarzyszą nadciśnieniu tętniczemu. Najbardziej charakterystyczny dla chorych na nadciśnienie profil lipidowy, to taki, w którym stężenie frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) oraz triglicerydów jest podwyższone, zaś stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) jest obniżone. Konfiguracja ta stanowi poważny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego [25]. Ponadto w badaniach własnych wykazano, że stężenie cholesterolu całkowitego, jak i frakcji LDL dodatnio korelują ze stężeniem fibrynogenu. Podobne wyniki uzyskali Lepira i wsp. [26]. W swoim badaniu ocenili oni 100 chorych na nadciśnienie tętnicze i porównali ze 100-osobową grupą kontrolną. Średnie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i HDL były co prawda porównywalne w obu grupach, jedynie stężenie triglicerydów było istotnie wyższe u chorych na nadciśnienie, jednak, jak zaznaczyli autorzy, w populacji afrykańskiej, którą badali, parametry gospodarki lipidowej charakteryzują niższe wartości w porównaniu z osobami rasy białej. U osób z nadciśnieniem wykazano natomiast dodatnią korelację między cholesterolem całkowitym i LDL a stężeniem fibrynogenu [26].

Interesujące wydaje się także pytanie, czy istnieją różnice w stężeniu fibrynogenu u poszczególnych chorych, zwłaszcza po uwzględnieniu polimorfizmu

I/D genu *ACE*? W badaniach własnych nie stwierdzono istotnych różnic między wyjściowymi wartościami fibrynogenu dla poszczególnych genotypów. Brak zależności między polimorfizmem I/D genu *ACE* a stężeniem fibrynogenu potwierdzają też inne prace [27]. Natomiast Makris i wsp. w swym badaniu, przeprowadzonym z udziałem 104 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, uzyskali istotnie wyższe stężenie fibrynogenu, PAI-1, tPA, D-dimerów oraz czynnika von Willebranda u pacjentów z genotypem DD w porównaniu z ID i II [28]. Autorzy ci sugerują, że wyniki te dają podstawę do stwierdzenia, iż oznaczenie genotypu *ACE* pozwoliłoby na zidentyfikowanie osób z podwyższonym ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Z kolei Jeng i wsp. [29] nie znaleźli istotnych różnic w osoczowej aktywności PAI-1 i tPA między poszczególnymi genotypami genu *ACE*. Autorzy zastrzegają jednak, że nie oznacza to, iż polimorfizm genu *ACE* nie może odpowiadać za tkankową bądź płytkową aktywność PAI-1.

Liczni autorzy wskazują na korzystny efekt inhibitorów *ACE* w odniesieniu do układu krzepnięcia. W zakresie fibrynolizy powodują one istotne obniżenie aktywności PAI-1 [30–32]. Autorzy sugerują kilka przyczyn tego zjawiska. Po pierwsze ich zdaniem wzrost insulinowrażliwości po zastosowaniu inhibitorów *ACE* prowadzi do poprawy funkcji fibrynolitycznej [31, 32]. Do zwiększonego uwalniania PAI-1 ma też prowadzić triglicydemia, która obniża się po leczeniu inhibitorem *ACE*. Wykazano także dodatnią korelację między aktywnością PAI-1 a osoczym stężeniem aldosteronu. Ponadto wysuwa się hipotezę, że blokując wytwarzanie angiotensyny II, a tym samym zmniejszając ilość jej metabolitu, angiotensyny IV, obniża się ekspresję PAI-1, za którą miała by być odpowiedzialna właśnie angiotensyna IV. Dodatkowo korzystny wpływ na układ fibrynolityczny ma zmniejszenie degradacji bradykininy. Dlatego prawdopodobnie po zastosowaniu leku blokującego receptor dla angiotensyny II nie uzyskano takich efektów [31, 32]. Podobnie wygląda sytuacja w odniesieniu do fibrynogenu. Również zaobserwowano obniżenie jego stężenia u chorych z nadciśnieniem tętniczym po leczeniu inhibitorem *ACE* [32–34]. Zjawisko to autorzy także wiążą z poprawą insulinowrażliwości po leczeniu inhibitorem *ACE*. Sugeruje się, że insulina może być jednym z regulatorów aktywności fibrynolitycznej, jako że zaburzenia hemostazy wiążą się często z insulinopornością i kompensacyjną hiperinsulinemią. Stąd hipoteza, iż wzrost wrażliwości tkanek na insulinę prowadzi także do zmniejszenia stężenia fibrynogenu [34]. Byłoby to zgodne z przedstawioną wcześniej tezą, że za korelację BMI–fibrynogen odpowiada insulinoporność, a nie masa ciała.

Ponieważ zmiany zachodzące w układzie hemostatycznym pod wpływem leczenia inhibitorami *ACE* są związane z aktywnością układu RAA, podjęto próby rozpatrzenia także tego zagadnienia z uwzględnieniem polimorfizmu insercyjno/delecyjnego genu *ACE*. Ponadto fakt, iż u homozygot DD wykazywano większe ryzyko zawału serca, sprawia, że bierze się pod uwagę rolę układu RAA w powstawaniu niestabilnej blaszki miażdżycowej oraz zwiększonej tendencji do tworzenia zakrzepów [28]. W badaniach własnych zaobserwowano korzystne zmiany po leczeniu inhibitorem *ACE* — stężenie fibrynogenu zmniejszyło się w całej grupie badanej w sposób istotny statystycznie. Największą redukcję stężenia fibrynogenu zaobserwowano w grupie DD, zaś w grupie ID była ona na granicy istotności i to mimo stosunkowo małej liczebności badanych. Jest to o tyle ważne, zwłaszcza dla pacjentów z genotypem DD, uznanym za czynnik predysponujący do powikłań sercowo-naczyniowych, że leczenie inhibitorami *ACE* pozwalałoby u nich w istotny sposób ograniczyć jeden z czynników ryzyka, jakim jest podwyższone stężenie fibrynogenu. Co prawda prace niektórych autorów prezentują odmienne wyniki. Jastrzębska i wsp. w badaniu przeprowadzonym z udziałem 43 chorych uzyskali istotną redukcję stężenia fibrynogenu u homozygot II i to już po miesiącu leczenia perindoprilem. Rezultat ten tłumaczono większym potencjałem hamowania układu RAA poprzez większą redukcję aktywności *ACE* po leczeniu inhibitorami *ACE* jaką stwierdzono u tych pacjentów [35].

Rozbieżność danych jest najlepszym dowodem na to, że dalsze badania w tym zakresie są niezbędne. Prawdopodobnie, jak w wielu innych kwestiach, polimorfizm genu *ACE* nie jest jedynym czynnikiem mającym wpływ na zmniejszenie stężenia fibrynogenu po leczeniu inhibitorami *ACE*. Niemniej jednak konieczne wydaje się poszukiwanie nowych możliwości zredukowania ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym czy to izolowanym, czy będącym składową zespołu metabolicznego, zwłaszcza że chorych tych ciągle przybywa.

Wnioski

U chorych z nadwagą i pierwotnym nadciśnieniem tętniczym istnieje zależność między BMI, cholesterolem całkowitym i cholesterolem frakcji LDL a osoczym stężeniem fibrynogenu.

Osoczowe stężenie fibrynogenu u nieleczonych chorych z nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym nie jest zależne od polimorfizmu I/D genu *ACE*. Po leczeniu inhibitorem *ACE* istotne zmniejszenie jego stężenia wiąże się z obecnością allelu D.

Streszczenie

Wstęp Otyłość i zaburzenia gospodarki lipidowej są związane z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Także zwiększone osoczkowe stężenie czynników prozakrzepowych, w tym fibrynogenu, należy do zjawisk niekorzystnych. Podobne właściwości przypisuje się genotypowi DD inercyjno/delecyjnego (I/D) polimorfizmu genu *ACE*. Celem pracy było poszukiwanie zależności między otyłością i zaburzeniami gospodarki lipidowej a osoczkowym stężeniem fibrynogenu oraz sprawdzenie wpływu polimorfizmu genu *ACE* na stężenie fibrynogenu u chorych na nadciśnienie tętnicze oraz jego zmiany po leczeniu inhibitorem ACE.

Materiał i metody Badaniem objęto 64 chorych (41 mężczyzn i 23 kobiety) z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Średni wiek grupy badanej wynosił $40,48 \pm 16,39$ roku. U wszystkich chorych pobrano próbki krwi do badań laboratoryjnych oraz analizy genetycznej (reakcja łańcuchowa polimerazy). Następnie włączono leczenie (perindopril w dawce 4 mg). W przypadku niezadowolającej kontroli ciśnienia po 4 tygodniach dawkę leku zwiększano do 8 mg/dobę. Po 8 tygodniach leczenia ponownie pobierano krew do oznaczeń laboratoryjnych.

Wyniki Uzyskano następujący rozkład genotypów: II — $n = 17$ (27%), ID — $n = 29$ (45%), DD — $n = 18$ (28%). Zaobserwowano istotną statystycznie dodatnią korelację między osoczkowym stężeniem fibrynogenu a BMI ($r = 0,256$, $p = 0,04$), wartościami cholesterolu całkowitego ($r = 0,414$, $p = 0,0007$) i LDL ($r = 0,410$, $p = 0,0008$). Po leczeniu zaobserwowano istotny spadek stężenia fibrynogenu w całej grupie ($p = 0,003$) największy w podgrupie DD ($p = 0,028$), następnie ID ($p = 0,066$), zaś najmniejszy w podgrupie II ($p = 0,286$).

Wnioski U chorych z nadwagą i pierwotnym nadciśnieniem tętniczym istnieje zależność między BMI, cholesterolem całkowitym i LDL a osoczkowym stężeniem fibrynogenu.

Osoczkowe stężenie fibrynogenu u nieleczonych chorych z nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym nie jest zależne od polimorfizmu I/D genu *ACE*. Po leczeniu inhibitorem ACE istotne zmniejszenie jego stężenia wiąże się z obecnością allelu D.

słowa kluczowe: fibrynogen, nadciśnienie tętnicze, polimorfizm insercyjno/delecyjny genu *ACE*

Nadciśnienie Tętnicze 2012, tom 16, nr 3, strony 141–149.

Piśmiennictwo

1. Ebrahim S., Taylor F., Ward K., Beswick A., Burke M., Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; CD001561.

2. Foltysńska A. Fibrynoliza w nadciśnieniu tętniczym. *Czyniki Ryzyka* 2001; 3–4/01: 19–28.
3. Kavousi M., Elias-Smale S., Rutten J.H. i wsp. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156: 438–444.
4. Mattei M.G., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Roeckel N., Corvol P., Soubrier F. Angiotensin-I converting enzyme gene is on chromosome 17. *Cytogenet. Cell Genet.* 1989; 51: 1041.
5. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 1343–1346.
6. Lindpaintner K., Pfeffer M.A., Kreutz R. i wsp. A prospective evaluation of an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischaemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 706–711.
7. Cambien F., Poirier O., Lecerf L. i wsp. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641–644.
8. Iwai N., Ohmichi N., Nakamura Y., Kinoshita M. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 2622–2628.
9. Raynolds M.V., Bristow M.R., Bush E.V. i wsp. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1073–1075.
10. Ferrara L.A., Guida L., Mangini F.P., Celentano A., Niano G.D. Structural and functional cardiovascular abnormalities in never-treated hypertensives according to ACE-gene polymorphism. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17: 441–443.
11. Ohishi M., Fujii K., Minamino T. i wsp. A potent genetic risk factor for restenosis. *Nat. Genet.* 1993; 5: 324–325.
12. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienie Tętnicze. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–82.
13. Lahiri D.K., Bye S., Nurnberger J.I. Jr, Hodes M.E., Crisp M. A non-organic and non-enzymatic extraction method gives higher yields of genomic DNA from whole-blood samples than nine other methods tested. *J. Biochem. Biophys. Methods.* 1992; 25: 193–205.
14. Straburzyńska-Migaj E., Ochotny R., Chmara E., Jabłeczka A., Straburzyńska-Lupa A., Cieśliński A. Polimorfizm genu konwertazy angiotensyny u chorych z niewydolnością serca. *Folia Cardiol.* 2005; 12: 103–110.
15. Jastrzębska M., Gorący I., Naruszewicz M. Relationships between fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1, and their gene polymorphisms in current smokers with essential hypertension. *Thromb. Res.* 2003; 110: 339–344.
16. Makris T.K., Tsoukala C., Krespi P. i wsp. Haemostasis balance disorders in patients with essential hypertension. *Thromb. Res.* 1997; 88: 99–107.
17. Sechi L.A., Zingaro L., Catena C., Casaccio D., De Marchi S. Relationship of fibrinogen levels and hemostatic abnormalities with organ damage in hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 978–985.
18. Franz I.W., Van Der Meyden J., Tönnemann U., Müller J.F., Röcker L., Hopfenmüller W. Blood coagulation in normotensives and hypertensives in relation to their body mass index. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2002; 127: 2374–2378.

19. Sola E., Vaya A., Simo M. i wsp. Fibrinogen, plasma viscosity and blood viscosity in obesity. Relationship with insulin resistance. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2007; 37: 309–318.
20. Sola E., Vaya A., Contreras T. i wsp. Effect of a hypocaloric diet on lipids and rheological profile in subjects with severe and morbid obesity. A follow-up study. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004; 30: 419–422.
21. Rudnicka A.R., Rumley A., Whincup P.H., Lowe G.D., Strachan D.P. Sex differences in the relationship between inflammatory and hemostatic biomarkers and metabolic syndrome: British 1958 Birth Cohort. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 2337–2344.
22. Torun D., Ozelsancak R., Yigit F., Micozkadioglu H. Increased inflammatory markers are associated with obesity and not with target organ damage in newly diagnosed untreated essential hypertensive patients. *Clin. Exp. Hypertens* 2012; 34: 171–175.
23. Jovicic S., Ignjatovic S., Dajak M., Kangrga R., Majkic-Singh N. Association of lipid and inflammatory markers with C-reactive protein in cardiovascular risk assessment for primary prevention. *Clin. Lab.* 2009; 55: 411–419.
24. Vallianou N.G., Evangelopoulos A.A., Panagiotakos D.B. i wsp. Associations of acute-phase reactants with metabolic syndrome in middle-aged overweight or obese people. *Med. Sci. Monit.* 2010; 16: CR56–60.
25. Rubies-Prat J., Ordóñez-Llanos J., Martin S. i wsp. Low-density lipoprotein particle size, triglyceride-rich lipoproteins, and glucose tolerance in non-diabetic men with essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 2001; 23: 489–500.
26. Lepira F.B., M'Buyamba-Kabangu J.R., Kayembe K.P., Nseka M.N. Correlates of serum lipids and lipoproteins in Congolese patients with arterial hypertension. *Cardiovasc. J. S. Afr.* 2005; 16: 249–255.
27. Janczak-Bazan A. The hemostasis parameters and ACE gene polymorphism in patients with essential hypertension treated with perindopril. *Ann. Acad. Med. Stetin* 2006; 52: 51–61.
28. Makris T.K., Stavroulakis G.A., Dafni U.G. i wsp. ACE/DD genotype is associated with hemostasis balance disturbances reflecting hypercoagulability and endothelial dysfunction in patients with untreated hypertension. *Am. Heart J.* 2000; 140: 760–765.
29. Jeng J.R., Harn H.J., Yuch K.C., Jeng C.Y., Shieh S.M. Plasminogen activator inhibitor-1 and angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in patients with hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 235–239.
30. Sakata K., Shirotani M., Yoshida H., Urano T., Takada Y., Takada A. Differential effects of enalapril and nitrendipine on the fibrinolytic system in essential hypertension. *Am. Heart J.* 1999; 137: 1094–1099.
31. Fogari R., Zoppi A., Preti P., Fogari E., Malamani G.D., Mugellini A. Differential effects of ACE-inhibition and angiotensin II antagonism on fibrinolysis and insulin sensitivity in hypertensive postmenopausal women. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 921–926.
32. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. i wsp. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 316–320.
33. Fogari R., Zoppi A., Malamani G.D., Marasi G., Vanasia A., Villa G. Effects of different antihypertensive drugs on plasma fibrinogen in hypertensive patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 39: 471–476.
34. Fogari R., Zoppi A., Lazzari P. i wsp. ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 32: 616–620.
35. Jastrzębska M., Widecka K., Naruszewicz M. i wsp. Effects of perindopril treatment on hemostatic function in patients with essential hypertension in relation to angiotensin converting enzyme (ACE) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphisms. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2004; 14: 259–269.